

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1915-1916

N° 3

SUR QUELQUES

α -BROMOACIDYLURÉES LINÉAIRES

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le Juillet 1916

PAR

Étienne ARDELY

JURY { MM. BÉHAL, Président.
DELEPINE, Professeur.
VALEUR, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1916



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550414_0004

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1915-1916

N° 3

SUR QUELQUES

α -BROMOACIDYLURÉES LINÉAIRES

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le *Juillet 1916*

PAR

Étienne ARDELY



JURY

} MM. BÉHAL, Président.
DELEPINE, Professeur.
VALEUR, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1916

PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GAUTIER, Directeur, ✱, ② I.
BOURQUELOT, Assesseur, ✱, ② I.
G. DURSENT, Secrétaire, ② I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, O. ✱, ② I. Botanique générale.
Membre de l'Institut.
VILLIERS, ✱, ② I. Chimie analytique.
BOURQUELOT, ✱, ② I. Pharmacie galénique.
H. GAUTIER, ✱, ② I. Chimie minérale.
RADAIS, ✱, ② I. Cryptogamie.
BÉHAL, O. ✱, ② I. Chimie organique.
PERROT, ✱, ② I. Matière médicale.
COUTIÈRE, ✱, ② I. Zoologie.
BERTHELOT, ② I. Physique.
GRIMBERT, ✱, ② I. Chimie biologique.
MOUREU, ✱, ② I. Pharmacie chimique.
Membre de l'Institut.
LEBEAU, ② I. Toxicologie.
DELÉPINE, ② I. Hydrologie et Hygiène.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, O. ✱, ② I.

Professeur honoraire : M. BOUCHARDAT, O. ✱, ② I.

CHARGÉS DE COURS :

MM. GUERBET, ② I., Minéralogie.
HONNORAT, ② I., Législation et déontologie pharmaceutiques.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUERBET, ② I.	MM. GUERIN, ② I.
VALEUR, ✱, ② I.	LUTZ, ② I.
BOUGAULT, ② I.	GORIS, ② I.
SOMMELET, ② I.	LAUNOY, ② I.
DAMIENS.	HÉRISSEY, ② I.
TASSILLY, ② A.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ② I. Chimie générale.
COUSIN, ② I. Chimie analytique.
SOUÈGES, ② A. Micrographie.
MOURLOT, ② I. Physique.
BARTHELAT, ✱, ② I. Microbiologie.
JAVILLIER, ② I. Travaux de 4^e année.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER, ② I.

Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX, ② I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BÉHAL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux.

A MONSIEUR M. TIFFENEAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
PHARMACIEN DE L'HOPITAL BOUGIGAUT

Témoignage de reconnaissance et de sincère dévouement.

SUR QUELQUES
 α -BROMOACIDYLURÉES
LINÉAIRES
ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

INTRODUCTION

Les uréides des acides α -bromés sont entrés tout récemment dans la thérapeutique (1907-1910); jusqu'ici ils n'ont fourni à cette dernière que deux représentants, utilisés l'un et l'autre comme hypnotiques légers, l' α -bromo-isovalérylurée et la diéthylbromacétylurée (1).

Les acides bromés dont dérivent ces deux uréides ont eux-mêmes fait l'objet, plusieurs années auparavant, de recherches pharmacodynamiques; l'un d'eux, notamment, l'acide α -bromo-isovalérique, a été préconisé comme succédané de la valériane et est encore à ce titre employé en médecine. Toutefois aucun de ces acides, même à l'état d'éther sel, n'est doué de propriétés hypnotiques; c'est seulement lorsque le carboxyle de ces acides est bloqué d'une façon stable, comme par exemple dans leurs dérivés amidés, que l'on voit apparaître ces propriétés. C'est ainsi que dès 1904 on a reconnu les

(1) Ces deux produits sont également connus sous les noms de bromural et d'adaline (marques déposées).

effets hypnotiques manifestes de la diéthylbromacétamide (1), puis plus tard (1907) ceux de la bromo-isovalérylamide (2).

Ces amides présentent toutefois une assez forte toxicité (EECKHOUT) et certains d'entre eux donnent lieu à des accidents secondaires non négligeables.

Il y avait donc lieu de songer à modifier ce groupement NH^2 . Les substitutions N-alcoylées, du moins en ce qui concerne l'isovalérylamide non bromée, n'ayant pas donné à KIONKA (3) des résultats favorables en ce qui concerne l'action hypnotique (alors que les effets du type valériane sont renforcés), on en vint à imaginer des substitutions acidylées, parmi lesquelles le radical $-\text{CONH}^2$ s'est montré le plus efficace. C'est ainsi que furent découvertes successivement la bromo-isovalérylurée et la diéthyl-bromacétylurée.

On vit ainsi réapparaître, dans le groupement fonctionnel hypnotique de ces nouveaux composés, le squelette de l'urée qui constituait déjà un des facteurs importants de l'action physiologique du véronal et des autres acides dialcoylbarbituriques découverts en 1903 par E. FISCHER et VON MERING (4). D'ailleurs ces auteurs avaient déjà signalé les propriétés hypnotiques des uréides des acides dialcoylacétiques autres que l'acide diméthylacétique (isobutyrique).

(1) Cette substance a été introduite en thérapeutique sous le nom de neuronal (marque déposée) D. R. P. 158.220 du 10 décembre 1903.

(2) A. V. D. EECKHOUT. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. LXVII, 1907, p. 355-356.

(3) *Arch. int. pharm. et ther.*, t. XIII, 1904, p. 215-244.

(4) *Therap. d. Gegenw.*, 1903, p. 97.

La structure de tous ces composés, aussi bien dans la série des bromo-acidylurées que dans celle du véronal ou même du sulfonal, présente une particularité qui a déjà frappé de nombreux pharmacologistes; la chaîne carbonée s'y trouve toujours ramifiée présentant ainsi au moins un carbone tertiaire ou quaternaire, ce que le professeur POUCHET (1) appelle un « carbone central ».

Cette structure, dont l'importance a déjà été mise en évidence dans la série du véronal et du sulfonal, joue incontestablement un rôle capital dans l'action hypnotique.

Il y avait lieu de vérifier dans la série des uréides des acides α -bromés si ces particularités de structure, ainsi que FISCHER et MERING l'avaient constaté avec les acides non bromés, constituent également une condition nécessaire de l'action hypnotique. Aussi ai-je étudié les uréides des acides gras α -bromés à chaîne linéaire.

A vrai dire VAN DER EECKHOUT avait déjà signalé qu'un de ces acides, l' α -bromo-*n*-valérylurée (2) est dénué de tout pouvoir hypnotique; mais ses recherches se sont limitées à un seul uréide et ses expériences, effectuées sur le lapin, sont peu nombreuses.

J'ai préparé les uréides des acides gras linéaires α -bromés homologues C⁶, C⁷, C⁸ et C¹¹ et j'ai pu constater leur inactivité complète chez le chien.

Ainsi, les bromo-uréides linéaires de la série grasse ne sont pas hypnotiques. Il resterait sans doute à démontrer

(1) POUCHET. *Leçons de pharmacodynamie*, t. II, p. 30-35.

(2) *Loc. cit.*, p. 355; le même auteur, au cours du même travail, a constaté que, dans la série butyrique, il n'y a pas de différence entre le dérivé ramifié (bromo-isobutyrylurée) et le dérivé linéaire (bromobutyrylurée): l'un et l'autre sont inactifs.

que tous les bromo-uréides ramifiés correspondants à ceux étudiés par moi sont, comme leurs homologues inférieurs, en C⁷ et C⁸ (sauf C⁷) nettement hypnotiques : c'est ainsi qu'il aurait fallu examiner les uréides ramifiés en C⁸, C¹⁰ et C¹², notamment par exemple l'éthylpropylbromacétylurée, la propylbutylbromacétylurée et la butylamylbromacétylurée.

J'ai dû me borner faute de temps (1) à cette constatation de l'inactivité hypnotique des bromo-uréides linéaires. Toutefois j'ai pu serrer de plus près ce captivant problème en examinant comparativement les deux bromo-uréides isomères en C⁷, la bromocaproylurée et la diéthylbromacétylurée.

L'étude des constantes physiques (solubilité et coefficient de partage) et de la destinée dans l'organisme animal de ces deux isomères m'a permis de donner une explication suffisante de leur action physiologique différente.

Voici le plan que j'ai adopté pour l'exposé de mes recherches et de mes résultats auxquels j'ai joint une revue sommaire des travaux publiés jusqu'ici sur le même sujet.

PREMIÈRE PARTIE

Étude chimique des α -bromoacidylurées.

CHAPITRE PREMIER. — Étude des bromo-uréides déjà connus.

- a) Historique.
- b) Modes de préparation.
- c) Propriétés physiques et chimiques.

(1) Ce travail, qui présente encore de nombreuses lacunes, a été interrompu par la guerre et mes occupations militaires ne m'ont pas permis d'entreprendre aucune autre recherche expérimentale.

CHAPITRE II. — Bromocaproylurée.

- a) Préparation et étude de divers dérivés.
- b) Propriétés physiques et chimiques.

CHAPITRE III. — Bromo-uréides homologues.

- a) Bromocœnanthylurée.
- b) Bromopélargonylurée.
- c) Bromolaurylurée.

DEUXIÈME PARTIE

Étude pharmacodynamique des bromo-uréides.

CHAPITRE PREMIER. — Examen des travaux antérieurs.

- § 1. — Action hypnotique et toxique des bromo-uréides.
- § 2. — Destinée dans l'organisme.
- § 3. — Élimination urinaire.
- § 4. — Influence de la structure chimique sur le coefficient de partage, sur la répartition dans l'organisme et sur l'action hypnotique.

CHAPITRE II. — Bromocaproylurée.

- § 1. — Action physiologique.
- § 2. — Coefficient de partage.
- § 3. — Élimination.
- § 4. — Destinée dans l'organisme.

CHAPITRE III. — Diéthylbromacétylurée.

- § 1. — Action physiologique.
- § 2. — Coefficient de partage.
- § 3. — Élimination.
- § 4. — Destinée dans l'organisme.

CHAPITRE IV. — Comparaison des deux bromo-uréides en C⁷.

Conclusions générales.

Avant de commencer l'exposé de mes recherches, je prie M. le professeur BÉHAL, qui m'a fait le grand honneur de présider ma thèse, de vouloir bien agréer l'hommage de mes sentiments les plus respectueux.

Je suis tout particulièrement heureux de pouvoir apporter à mon maître, M. TIFFENEAU, l'expression de ma vive reconnaissance. C'est à lui que je dois le sujet de ce travail et les moyens de le réaliser; ce sont ses propres idées que j'ai exposées dans les parties théoriques de cette thèse et qui m'ont guidé dans l'énoncé de mes conclusions.

Qu'il veuille bien recevoir ici le témoignage de mon dévouement et de ma profonde gratitude.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE DES α -BROMO-ACIDYLURÉES

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DES BROMO-URÉIDES DÉJÀ CONNUS

Historique. — Le premier terme de la série des bromo-uréides, la bromacétylurée, a été découvert par BAEYER, en 1864 (1).

Parmi les bromo-uréides homologues étudiés ultérieurement, la bromo-isovalérylurée est le premier en date ; il a été obtenu par SAAM qui l'a décrit en 1907 (2). Sa préparation fit l'objet d'un brevet allemand (3) et il a été introduit en thérapeutique sous le nom de bromural. Au cours de la même année, d'autres bromo-uréides furent étudiés par A. VAN DER ECKHOUT.

La bromobutyrylurée.

La bromo-isobutyrylurée.

La bromovalérylurée.

La méthyléthylbromacétylurée.

(1) BAEYER. *Lieb. Ann.*, t. CXXX, 1864, p. 156.

(2) *Pharm. Centr.*, t. XLVIII, 1907, p. 143.

(3) D. R. P., 185.962 du 3 mars 1906.

Toutefois le travail de VAN DER EECKHOUT ne contient que l'exposé des expériences physiologiques réalisées avec ces substances; aucune de leurs constantes physiques (point de fusion, solubilité) ne s'y trouve indiquée; les seules données physiques mentionnées dans ce mémoire concernent le coefficient de partage de ces substances entre l'huile et l'eau (coefficient mesuré d'après les indications de MEYER et OVERTON).

Parmi les autres substances examinées par VAN DER EECKHOUT il y a lieu de noter la chloro-isovalérylurée dont les propriétés hypnotiques sont sensiblement identiques à celles du dérivé bromé correspondant; ce corps est décrit dans le brevet allemand 191.386 (1) comme fusible à 139°.

C'est seulement trois années après, en 1910, que fut introduite en thérapeutique (2) la diéthylbromacétylurée (adaline). Depuis lors, cette série ne s'est enrichie d'aucun autre dérivé nouveau.

Préparation des α -bromo-acidylurées. — Le procédé le plus simple de préparation de ces bromo-uréides consiste à faire réagir les chlorures ou les bromures d'acides α -bromés sur l'urée (1).

De nombreux autres procédés de préparation ont été brevetés, moins pour réaliser un avantage économique, que pour permettre aux inventeurs de s'assurer le monopole du produit par la possession de tous les procédés détournés permettant d'y conduire.

C'est ainsi que pour préparer la diéthylbromacétylurée on peut encore soit hydrolyser la diéthylbromacétylcya-

(1) *Chem. Centr.*, 1908, t. I, p. 686.

(2) *IMPENS. Med. Klin.*, 1910, p. 1861. D. R. P. 225.710 du 11 août 1909.

(1) SAAM. *Loc. cit.*; D. R. P. 185.962 (KNOLL); 225.710 (BAYER).

namide, soit traiter les diéthylbromacétyluréthanes par NH^3 , soit encore désulfurer la diéthylbromacétylthiourée.

On peut également bromer directement soit la diéthylacétylurée, soit le dérivé isocyanique isomère. Une autre voie détournée consiste à partir de la diéthylbromacétamide en y fixant le radical $-\text{CO}-\text{NH}^3$, soit par action de l'acide cyanique, soit en faisant réagir le chlorure de carbamyle.

Cette série des modes de préparation des bromo-uréides, quoique déjà bien longue, est loin d'être close. Citons encore pour illustrer le système commercial de nos ennemis actuels, deux des procédés les plus récents qui ont été brevetés par les industriels allemands.

L'un consiste dans l'action du chlorure d'oxalyle sur les amides des acides α -bromés avec formation d'uréides diacidylées (1), puis action de l'ammoniac ou même de la lessive de soude qui transforme ces produits en uréides monoacidylés (2).

L'autre consiste dans l'action du cyanate de Hg sur le chlorure d' α -bromo-isovaléryle avec formation de α -bromo-isovalérylcyanate, lequel réagit avec NH^3 pour donner le bromural (3).

Propriétés physiques. — Les bromo-uréides cristallisent dans l'alcool ou dans le toluène en paillettes nacrées. Ils sont peu solubles dans l'eau ; à 15° , leur solubilité n'atteint pas $1/2$ % (0,379 % pour la bromo-isovalérylurée et 0,078 % pour la diéthylbromacétylurée). Les bromo-uréides sont très solubles dans le chloroforme, dans l'alcool méthylique, dans l'éther et dans les huiles grasses, un peu moins solubles dans l'alcool éthylique,

(1) D. R. P. 287.001, 287.017 du 2 août 1914.

(2) D. R. P. 283.103 du 8 septembre 1912.

(3) D. R. P. 275.200 du 27 août 1912.

l'acétone, le benzène, etc., d'où on peut les faire cristalliser; ils sont difficilement solubles dans l'éther de pétrole.

Propriétés chimiques. — Chauffés avec l'eau ou les alcalis, les uréides bromés échangent Br contre OH ou même perdent HBr en donnant des uréides alcools ou des uréides non saturés. ROSENMUND et HERMANN (1) ont montré que par chauffage avec l'eau ou les alcalis, ou mieux encore avec la pyridine, il y a élimination de HBr avec un hydrogène de NH^2 et formation d'hydantoïnes.

Le formol peut s'additionner aux bromo-uréides pour donner des composés du type $\text{RR}^1.\text{CBr}.\text{CO}.\text{NH}.\text{CO}.\text{NH}.\text{CH}.\text{OH}$.

(1) *Ber. d. d. pharm. Ges.*, t. XXII (1912), p. 96.

CHAPITRE II

BROMOCAPROYLURÉE

§ 1. Chlorure de caproyle normal.

Chlorure d'hexanoyle.



L'acide caproïque que j'ai utilisé a été obtenu par saponification du caproate d'éthyle provenant de l'alcoolyse des portions basses du beurre de coco. Son point d'ébullition 198-204° et sa densité 0,944 à 0° concordent avec les données de la littérature.

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant on introduit 23 grammes de trichlorure de phosphore, puis on fait tomber peu à peu 58 grammes d'acide caproïque. On chauffe au bain-marie puis on laisse refroidir; il se forme une couche inférieure de PO^3H^3 . On verse alors la couche supérieure contenant le chlorure d'acide dans un ballon à distillation et on rectifie.

Le chlorure ainsi obtenu bout à 145-146°.

En vue de l'identifier, j'en ai préparé l'amide déjà décrite fusible à 100°. De même j'ai tenu à préparer avec ce chlorure une anilide non encore écrite, la caproyl- α -naphtylamide.

n-Caproyl α -naphtylamide. — On mélange en solution benzénique 1 gr. 50 du chlorure de caproyle et

3 grammes de l' α -naphtylamine : il se sépare immédiatement du chlorhydrate de naphtylamine. On achève la réaction par chauffage d'une heure au bain-marie. La solution benzénique filtrée est évaporée à sec, et on fait cristalliser le résidu dans l'alcool à 80 degrés.

On peut également traiter sans le peser le chlorure de caproyle, par un excès de base, toujours en solution benzénique : on agite alors avec l'eau, qui dissout le chlorhydrate formé; mais il ne faut pas songer à amener l'excès de naphtylamine en solution aqueuse en ajoutant un excès d'acide, les sels de naphtylamine sont alors insolubles et se précipitent rendant difficile la décantation de la solution benzénique. Aussi est-il préférable, après avoir dissous par l'eau tout le chlorhydrate formé, d'évaporer à sec la solution benzénique, et de traiter par HCl le résidu; on évapore de nouveau à sec pour chasser l'excès d'acide, on traite par l'eau à chaud qui dissout le chlorhydrate et laisse l'amide insoluble. Celle-ci est alors purifiée par cristallisation comme il est dit ci-dessus. La *n*-caproyl α -naphtylamide fond à 96°; elle est soluble dans l'alcool, la benzine, l'éther, mais à peu près insoluble dans l'eau ainsi que dans la ligroïne.

Dosage d'azote (Kjeldahl). Substance = 0,5085; $\text{SO} \cdot \text{H}^2\text{N}/10 = 20^{\text{mm}},9$; N % trouvé = 5,75; N % calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{ON} = 5,80$.

§ 2. Chlorure de bromocaproyle normal.

Chlorure de bromohexanoyle.



Ce composé a été préparé par la méthode de Blaise (1). On peut employer un ballon quelconque surmonté d'un

(1) BLAISE et MARGILLY. *Bull. Soc. Chim.*, (3), 1904, t. XXXI, p. 318.

réfrigérant et d'un tube à brome; il est cependant plus commode d'employer l'appareil de BLAISE. Il se compose d'un ballon de 500 cent. cubes à col muni d'un étranglement rodé intérieurement dans lequel s'adapte un tube également rodé, portant une branche latérale. Par cette branche on fait arriver le brome qui tombe ainsi sur le chlorure d'acide contenu dans le ballon; la tubulure verticale communique avec le réfrigérant ascendant.

60 grammes de chlorure de caproyle normal sont introduits dans le ballon, et par l'ampoule à brome on fait tomber goutte à goutte 80 grammes de Br (10 % d'excès). On chauffe au bain-marie vers 80° et on attend que le liquide soit décoloré aussi bien que possible avant chaque nouvelle addition de brome. Il est bon de munir l'extrémité du réfrigérant d'un tube desséchant à CaCl² qui évite les rentrées d'air humide. L'HBr se dégage abondamment; l'opération sur cette quantité dure 2 à 3 heures.

Pour achever on peut vers la fin chauffer avec précaution à feu nu, mais très légèrement. Le liquide ainsi obtenu est distillé dans le vide; et on obtient 80 grammes de dérivé bromé bouillant à 86-94° sous 22^{mm}.

§ 3. α -Bromocaproylurée.

Bromoheptanoylurée.



$$\text{PM} = 237.$$

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on introduit 30 grammes d'urée bien sèche et finement pulvérisée, puis on fait tomber lentement le chlorure de bromocaproyle. S'il y a lieu, on refroidit le ballon en le maintenant immergé dans l'eau; mais le plus souvent cette précaution est

inutile. On laisse alors quelques heures au contact, puis on chauffe une heure au bain-marie, après quoi le tout se prend en une masse compacte. On peut alors dissoudre ce produit dans l'alcool en ayant soin d'alcaliniser jusqu'à réaction neutre; puis on filtre à chaud et on laisse refroidir: la bromocaproylurée ne tarde pas à cristalliser. Ce procédé présente toutefois l'inconvénient de fournir un produit possédant une forte odeur de bromocaproate d'éthyle dont on ne parvient à le débarrasser qu'après plusieurs cristallisations successives.

Aussi peut-on également traiter le produit de la réaction avec une solution de bicarbonate de soude dans laquelle on le broie finement; après quoi, on essore pour recueillir la partie insoluble qu'on fait recristalliser dans l'alcool.

Dosage du Brome. Substance = 0,427; AgBr = 0,335: Br $\%$ trouvé 33,38; calculé pour $C_7H^{13}O_2NBr$ = 33,75).

Dosage d'Azote (Kjeldahl N^oH^2 acidimétriquement). Substance = 0,3558; $SO^4H^2N/10$ 29^{cem} 8; N $\%$ trouvé = 11,72; N calculé = 11,81.

Propriétés physiques. — La bromocaproylurée cristallise en paillettes fines fusibles à 134°. Elle est soluble à chaud dans deux fois son poids d'alcool à 90°. Sa solubilité n'est plus que de 5 p. 100 à 20° et moitié moindre à 0°.

Sa solubilité dans l'eau est très faible: à 15°, 100 parties d'eau n'en dissolvent que 0 gr. 033. Elles en dissolvent de plus grandes quantités à chaud; mais, aussi bien à la température du bain-marie qu'à 80°, il y a départ de HBr, et l'on ne peut songer à déterminer la solubilité de la bromocaproylurée à ces températures. C'est ainsi qu'après contact une heure ou deux au bain-

marie et refroidissement à 15°, 100 parties d'eau dissolvent non plus 0 gr. 033, mais 0 gr. 098 de substance. La bromocaproylurée est très soluble dans le chloroforme, l'éther, l'acétone, le benzène, etc.; elle est peu soluble dans l'éther de pétrole.

Propriétés chimiques. — Par ébullition avec l'eau, la bromocaproylurée se transforme lentement en un composé plus soluble qui est vraisemblablement l' α -oxycaproylurée. Par chauffage avec la soude, il y a formation comme pour le neuronal, mais en faible proportion, de cyanure alcalin.

CHAPITRE III

BROMO-URÉIDES LINÉAIRES HOMOLOGUES

§ 1. α -Bromocœnanthylurée.

Bromoheptanoylurée.



$$\text{PM} = 254.$$

Préparation. — L'acide cœnanthique qui m'a servi de point de départ provenait d'un ancien échantillon d'œnanthol qui s'était spontanément autoxydé et qui contenait environ 90 % d'acide, lequel, après traitement au CO^3Na^2 et acidulation, bouillait sensiblement à 290° . Cette oxydabilité des aldéhydes grasses est bien connue, mais je ne crois pas qu'on ait jamais signalé une réaction aussi totale qui jusqu'ici paraissait surtout caractéristique des aldéhydes aromatiques. L'acide a été transformé par PCl^5 en chlorure bouillant à $85\text{--}95^\circ$ sous 22 millimètres, puis celui-ci a été bromé par action directe du brome à la température du bain-marie.

Le chlorure d' α -bromo-cœnanthyle bout à 110° sous 22 millimètres, sa densité est de 1,135.

On le fait réagir molécule à molécule sur l'urée en chauffant au bain-marie et en ayant soin d'arrêter le chauffage dès que la réaction paraît s'amorcer. Il se forme alors une masse solide qu'on délaie dans l'eau additionnée de CO^3NaH jusqu'à réaction neutre. On filtre, et on fait recristalliser dans l'alcool.

Propriétés. — L' α -bromocœnanthylurée cristallise dans l'alcool en fines aiguilles fusibles à 136°. Elle est très peu soluble dans l'eau; à 20° 100 parties d'eau n'en dissolvent que 0 gr. 015.

Analyse. — Dosage de brome : substance, 0,2936; AgBr = 0,2177, trouvé Br p. 100 = 31,55; calculé 31,87.

Dosage d'azote (Kjeldahl et azote en volume) : substance 0,302 N dégagé à 20° sous 760^{mm} 2^{ccm} 8; N % trouvé 12,35; calculé pour C⁸H¹⁵O³N²Br = 12,55.

§ 2. α -Bromopélargonylurée.

Bromononanoylurée.



$$\text{PM} = 279.$$

Préparation. — Je suis parti de l'acide pélargonique provenant de la fusion potassique de l'acide undécylénique; cet acide bouillait à 250-260°. J'en ai préparé le chlorure par action de PCl₃, puis directement dans le ballon contenant les produits de la réaction, j'ai fait tomber lentement et goutte à goutte un léger excès de brome (1 molécule et un dixième). Le chlorure d'acide bromé a été séparé par décantation et rectifié dans le vide. Ce chlorure bout vers 135-136° sous 32 millimètres, HOPWOOD et WEIZMANN le décrivent bouillant à 118-125° sous 15 millimètres (1). On le fait agir sur l'urée en quantités équimoléculaires. La réaction se produit spontanément; on isole le bromo-uréide dans les conditions indiquées déjà précédemment.

Propriétés. — La bromopélargonylurée cristallise de l'alcool en aiguilles soyeuses et feutrées fusibles à 176°.

(1) *Journ. of Chem. Soc.*, t. XCIX, 1911, p. 1577.

Comme la bromœnanthylurée, elle est très peu soluble dans l'eau; à 20°, 100 parties d'eau n'en dissolvent que 0,009.

Dosage de brome. Substance = 0 gr. 4931; AgBr = 0,3341; Br % trouvé = 28,56; calculé 28,67.

Dosage d'azote (Kjeldahl et azote en volume). Substance 0,3085 N dégagé à 20° sous 765^{mm} = 2^{cm} 9 N %, trouvé 10,65; calculé pour C¹⁰H¹⁹O²N²Br = 10,08.

§ 3. Bromolaurylurée.

Bromoundécanylurée.



PM = 307.

Préparation. — L'acide laurique (du beurre de coco) a été transformé en chlorure par PCl³, puis bromé comme les précédents chlorures d'acides. On obtient ainsi le chlorure de bromolauryle bouillant vers 175-185° sous 20 millimètres. HOPWOOD et WEIZMANN (1) indiquent pour ce corps les points d'ébullition suivants : 150° sous 10 millimètres et 170° sous 16 millimètres. Ces constantes sont un peu différentes des miennes, mais le produit des auteurs anglais a été obtenu par chloruration au moyen de PCl³ de l'acide laurique préalablement bromé. Il est possible que mes chlorures d'acides bromés soient mélangés d'un peu de bromure comme tendrait à le prouver leur densité un peu élevée. D'ailleurs la présence de bromure est sans importance, puisque l'action de l'urée s'effectue aussi bien avec le bromure qu'avec le chlorure d'acide.

Cette action de l'urée a été conduite exactement comme

(1) *Journ. of Chem. Soc.*, t. XCIX, 1911, p. 574.

dans les exemples précédents, et le produit de la réaction neutralisé par CO^2NaH , puis cristallisé dans l'alcool.

Propriétés. — L' α -bromolaurylurée cristallise en masses cotonneuses ; elle fond à 186° . Elle est à peu près insoluble dans l'eau. Elle est assez soluble dans l'alcool d'où elle cristallise difficilement.

Dosage de brome : substance, 0,6424 ; AgBr, 0,392 ; brome p. 100 calculé 26,05, trouvé 25,98.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DES BROMO-ACIDYLURÉES

CHAPITRE PREMIER

EXAMEN DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

§ 1. — Action hypnotique et toxique.

Chez le *chien*, c'est seulement aux doses supérieures à 25 centigrammes par kilo d'animal que la bromo-isovalérylurée et la diéthylbromacétylurée commencent à exercer, après absorption par la voie buccale, une action hypnotique appréciable.

C'est ce qui ressort des expériences de GENSLE (1) sur ces deux substances et de celles plus anciennes de VAN DER ECKHOUT (*loc. cit.*) sur le bromural.

Le sommeil survient toujours assez tardivement (une heure ou une heure et demie après l'absorption). Avec les doses de 0 gr. 50 par kilo, KWANN a observé le sommeil après une demi-heure (2). Cependant, l'action de la

(1) GENSLE. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. LXXIX (1915), p. 42-54.

(2) KWANN. *Arch. int. Pharm. et Ther.*, t. XXII (1912), p. 334.

substance se manifeste déjà cinq à dix minutes après l'absorption par les divers symptômes de l'ivresse : titubation, manque de coordination, etc. La durée du sommeil est d'environ cinq à huit heures, suivant que la dose est de 30 à 50 centigrammes par kilo.

Chez le *chat* [SOLLMANN et HATCHER (1), IMPENS] (2), les doses de 15 à 20 centigrammes sont faiblement hypnotiques; de 25 à 40 centigrammes par kilo, le sommeil est profond et de longue durée; au-dessus de 40 centigrammes par kilo, narcose complète.

Chez le *lapin* (VAN DER ECKHOUT; KWANN, TAKEDA) (3), les doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par kilo (voie buccale) suffisent pour produire une bonne narcose; avec 0 gr. 50, la narcose est profonde; il n'y a pas de troubles perceptibles. Les doses toxiques sont de 1 gramme par kilo pour le bromural (ECKHOUT, AIRILA) (4) et de 0 gr. 70 par kilo pour l'adaline (AIRILA).

Chez le *cobaye* de 300 à 400 grammes, l'injection sous-cutanée de 0 gr. 06 de bromural, en solution aqueuse au centième, produit en quelques minutes une narcose de une heure et demie; l'injection intrapéritonéale de 0 gr. 05 d'adaline fournit également une narcose rapide et profonde; après une demi-heure, il y a disparition des réflexes, puis l'animal meurt (JANUSCHKE et INABA) (5).

D'après les mêmes auteurs, la grenouille est narcotisée par 0,01 gr. de bromural alors qu'elle ne l'est pas par les bromures alcalins à quelque dose qu'on les emploie.

Les indications que nous venons de rappeler ne con-

(1) SOLLMANN et HATCHER. *Journ. am. med. Assoc.*, t. LI (1908).

(2) E. IMPENS. *Mediz. Klinik*, 1910, n° 47.

(3) TAKEDA. *Arch. int. pharm. et ther.*, t. XXI (1911), p. 203-211.

(4) AIRILA. *Skand. Arch. f. Physiol.*, t. XXVIII (1913), p. 193-277.

(5) JANUSCHKE et INABA. *Zeitschr. f. d. gesamte exp. Med.*, t. I (1913), p. 159.

cernent que la bromo-isovalérylurée et la diéthylbromoacétylurée.

Il est intéressant de signaler maintenant les conclusions de VAN DER ECKHOOT (*loc. cit.*) sur les propriétés comparatives de diverses amides et uréides, bromés ou non, des séries butyrique et valérique,

<i>Hypnotiques</i>	{	Bromoisovalérylurée.
		Chloroisovalérylurée.
		Méthyléthylbromacétylurée.
<i>Hypnotique et toxique</i>	{	Bromoisovalérylamide.
<i>Toxiques</i>	{	Iodoisovalérylurée.
		Bromobutyrylurée.
		Bromobutyrylamide.
<i>Faiblement actifs ou inactifs</i>	{	Bromo <i>n</i> -valérylurée.
		Isovalérylurée.
		<i>n</i> -Valérylurée.
		Bromoisobutyrylurée.
		Bromoisobutyrylamide.

Nous aurons à tenir compte de ces résultats quand nous examinerons plus loin l'influence de la structure chimique sur l'action hypnotique.

§ 2. — Destinée dans l'organisme.

Bromo-isovalérylurée (Bromural). — TAKEDA chez le lapin, puis GENSLER chez le chien (*loc. cit.*) ont surtout étudié la répartition de cet hypnotique dans les divers organes après introduction par la voie buccale. Dans le sang, la quantité varie suivant la dose ingérée et le moment du prélèvement; déjà, une demi-heure après l'ingestion, elle atteint 25 à 50 milligrammes % et elle peut s'élever ensuite jusqu'à 125 milligrammes. Dans le $\frac{3}{4}$ cerveau, la teneur est d'environ 40 à 50 milli-

grammes % après vingt-quatre heures (GENSLER), de 20 à 25 milligrammes après cinq heures (KWANN). Les chiffres de KWANN paraissent plus exacts que ceux de GENSLER. Pendant l'action hypnotique, le brome du cerveau est surtout à l'état organique, après le sommeil c'est le brome minéral qui l'emporte.

Diéthylbromacétylurée (*adaline*). — Pour cette substance, on a étudié non seulement sa répartition, mais encore sa transformation et son élimination. Sa répartition, étudiée par GENSLER chez le chien, est sensiblement identique à celle de la bromo-isovalérylurée. Toutefois, le pourcentage est plus faible, comme le montre le tableau ci-dessous.

P. GENSLER. — *Organes ou tissus prélevés 2 heures après l'ingestion de 0,25 par kilogramme.*

N° ANIMAL		ADALINE p. 100 en mgr.	BROMURAL p. 100 en mgr.
Sang. . . .	1 ^{er} chien. . . .	120	118
	2 ^e chien. . . .	125	30
	3 ^e chien. . . .	115	41
Cerveau . .	1 ^{er} chien. . . .	48	40
	2 ^e chien. . . .	49,8	32
	3 ^e chien. . . .	40,1	38,4

KWANN. — 0,50 par kilogramme. Cerveau prélevé après 5 heures.

1 ^{er} chien. . . .	22,2	22
2 ^e chien. . . .	22,7	19,6

Ainsi, les chiffres de KWANN sont plus faibles que ceux de GENSLER, malgré que dans les expériences de ce dernier les animaux aient reçu moitié moins de substances. Les chiffres trouvés par AIRILA (*loc. cit.*, p. 275) chez le lapin sont plus voisins de ceux de GENSLER (cerveau 49 milligr. 5 %, sang 241 milligr. 8), mais il s'agit de

doses (0 gr. 70 par kilo) beaucoup plus fortes encore que celles de KWANN. Les chiffres trouvés par TAKEDA se rapprochent sensiblement de ceux de KWANN.

§ 3. — Élimination.

IMPENS (1) a montré que l'adaline s'élimine chez le chien et le lapin sous trois formes : *a*) bromure minéral ; *b*) acide aliphatique bromé ; *c*) une combinaison organique bromée qui est probablement l'adaline elle-même.

Tandis que l'élimination organique (formes *b* et *c*) ne dure pas plus de vingt-quatre heures après l'administration, l'élimination minérale persiste assez longtemps ; le brome est donc retenu assez longtemps dans l'organisme ; il en va de même pour les bromures alcalins ingérés. Le rythme de cette élimination a été assez peu étudié ; j'apporterai pour ma part quelques renseignements à ce sujet.

§ 4. — Influence de la structure chimique des uréides sur leurs propriétés hypnotiques ; importance du facteur solubilité dans les milieux de l'organisme.

Les propriétés hypnotiques des uréides ont été mises en évidence par E. FISCHER et VON MERING (2). Ces auteurs ont, en effet, montré que le groupement uréide est hypnotique, mais à condition que l'acide dont il dérive soit un acide dialcoylacétique ; encore les premiers termes sont-ils inactifs ou peu actifs. C'est ainsi que la diméthylacétylurée n'est pas hypnotique ; la méthyléthyl- et la diéthylacétylurée sont peu actifs et inconstants ; par contre, la dipropylacétylurée est hypnotique.

(1) IMPENS. *Ther. der Gegenwart* (1912), p. 198.

(2) FISCHER et VON MERING. *Ther. der Geg.* (1903), p. 97.

L'inactivité des uréides à chaîne linéaire a été également constatée par VAN DER ECKHOÛT (*loc. cit.*) notamment dans le cas de la valérylurée. Cet auteur a fait la même constatation pour l'isovalérylurée; ce qui montre que, pour être actif, le groupement hypnotique uréide doit posséder au moins un carbone tertiaire près du carboxyle.

C'est vraisemblablement parce que la substitution d'un Br dans l'acide isovalérique donne au carbone α un caractère de carbone tertiaire que l' α -bromo-isovalérylurée doit d'être un hypnotique léger mais constant.

A ce titre les uréides dans lesquelles une substitution bromée a été faite en α sont susceptibles d'être plus hypnotiques que les uréides correspondants non bromés.

C'est ainsi que la diéthylbromacétylurée (adaline) est plus active que la diéthylacétylurée (1).

Le brome, dans ces composés, joue si bien un rôle de modificateur de structure et non un rôle pharmacodynamique propre, que cet élément peut être remplacé par Cl sans que l'activité hypnotique soit modifiée. VAN DER ECKHOÛT a en effet montré que la chloro-isovalérylurée est aussi active que le dérivé bromé correspondant.

Quoi qu'il en soit, dans une uréide linéaire, le brome fixé en α n'est pas suffisant pour que le carbone ainsi trois fois substitué confère à la molécule le pouvoir hypnotique. C'est ce qu'avait établi VAN DER ECKHOÛT pour le cas isolé de la bromovalérylurée $\text{CH}^3.(\text{CH}^2)^2.\text{CHBr.CO.NH.CO.NH}^2$ et c'est ce j'ai cherché à établir pour toute la série des bromo-acétylurées homologues.

Tels sont les renseignements que les expériences sur

(1) Toutefois la diméthylbromoacétylurée est aussi inactive (VAN DER ECKHOÛT) que l'isobutyrylurée; mais c'est là une curieuse particularité qu'on retrouve dans la série du véronal (l'acide diméthylbarbiturique est inactif), mais qui n'existe cependant pas dans le cas du sulfonal.

les animaux nous fournissent concernant l'influence de la structure chimique sur l'action hypnotique.

On peut pousser plus loin l'analyse de ces faits et chercher à démontrer que dans toutes ces actions pharmacodynamiques il ne s'agit vraisemblablement pas exclusivement d'une propriété intrinsèque et spécifique conditionnée par la structure chimique, mais que celle-ci intervient essentiellement pour modifier la solubilité dans les liquides de l'organisme et faciliter ainsi la pénétration cellulaire, pénétration sans laquelle aucune action pharmacodynamique n'est possible.

Le milieu humoral étant aqueux, une substance active doit avant tout être soluble dans l'eau. Mais, comme les parois cellulaires et le protoplasma lui-même (notamment dans la cellule nerveuse) sont riches en lipoides, pour qu'il y ait fixation élective sur les cellules il faut que la substance soit également soluble dans les lipoides, plus soluble même dans ceux-ci que dans l'eau. C'est ce qu'avait si bien pressenti CHARLES RICHET (1) en concluant qu'une faible solubilité dans l'eau entraîne toujours une plus forte action hypnotique. Toutefois c'est seulement après les travaux de RAPHAEL DUBOIS montrant l'importance de l'affinité pour les lipoides qu'on a été amené à considérer comme facteur important de l'action hypnotique le coefficient de partage entre les lipoides et l'eau. La consistance des lipoides et leurs énergiques propriétés émulsives ne permettent pas la détermination directe de ce coefficient ; mais MEYER et OVERTON, indépendamment l'un de l'autre, ont proposé d'en donner une valeur

(1) CHARLES RICHET. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1893. Il est évident toutefois qu'il ne faut pas que cette solubilité dans l'eau soit si faible que la substance ne puisse pénétrer qu'en quantité insuffisante dans le milieu humoral.

approchée en déterminant le coefficient de partage entre l'huile et l'eau; j'indiquerai plus loin comment ce coefficient peut être mesuré. Je me contenterai ici de transcrire les résultats qu'a obtenus à cet égard VAN DER EECKHOUT dans le groupe des bromo-uréides.

ACTION PHYSIOL. chez le chien et le lapin	BROMOACIDYLURÉES	COEFFICIENT de partage eau huile	DOSE hypnotique liminaire
Hypnotique.	Méthyléthylbromacétylurée.	1,90	0.0003
Hypnotique.	α -bromoisovalérylurée . . .	1,33	0.0005
Inactif. . .	α -bromoisobutyrylurée . . .	1,05	0.0025
Inactif. . .	α -bromovalérylurée	0,64	0.0010
Toxique . .	α -bromobutyrylurée	0,37	0.0028

Dans ce tableau la dose hypnotique liminaire n'est autre que la quantité minimum de substance (exprimée en fraction de molécule) qui, dissoute dans un litre d'eau, communique à celle-ci des propriétés hypnotiques pour les animaux qu'on y immerge : poissons (dans les expériences de VAN DER EECKHOUT), têtards (MEYER, OVERTON), ou même grenouilles (HARRAS).

Les valeurs ainsi trouvées par VAN DER EECKHOUT montrent que chez les animaux à sang froid l'activité hypnotique va de pair avec le coefficient de partage.

Chez les mammifères la concordance est suffisante, surtout si l'on se contente, comme il a été fait ici, de comparer des substances de même fonction chimique.

Si même on se borne à ne comparer que deux ou plusieurs substances présentant à la fois la même fonction chimique et la même composition centésimale, les conclusions qu'on peut tirer de ce rapprochement ne sont que plus probantes.

C'est ainsi que dans le travail de VAN DER EECKHOUT la comparaison de la bromovalérylurée et de la bromo-

isovalérylurée permet de tirer des conclusions intéressantes. C'est une confrontation analogue que j'ai tenté de faire dans mes recherches expérimentales avec deux bromo-uréides en C', la bromocaproylurée et la diéthylbromacétylurée.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE LA BROMOCAPROYLURÉE ET DE SES HOMOLOGUES

§ 1. — Action physiologique.

La faible solubilité de la bromocaproylurée et de ses homologues m'a obligé à les étudier par la voie œsophagienne et surtout chez le chien. Les expériences seront décrites plus loin, lorsque j'étudierai la répartition et l'élimination de Br. Je n'exposerai ici que les phénomènes généraux observés chez le chien après administration de doses croissantes. La substance a été chaque fois émulsionnée finement avec de la gomme, du sirop et de l'eau et on l'administre par la sonde œsophagienne. A la dose de 10 à 20 centigrammes par kilogramme on n'observe aucun phénomène particulier; les doses de 25 à 50 centigrammes et même 1 gramme par kilogramme sont également supportées sans aucun malaise; les animaux sont mis en observation pendant six heures consécutives et à aucun moment on ne constate les symptômes prémonitoires si caractéristiques de l'hypnose, à savoir les troubles de la locomotion (titubation, parésie des membres, incoordination), l'ivresse, etc.

Dans plusieurs cas, une heure ou une heure et demie après l'absorption, on a observé des vomissements soit alimentaires, quand l'animal avait mangé préalablement, soit glaireux dans le cas contraire. Les matières vomies

contiennent le produit bromé en plus ou moins grande quantité. Pendant les jours suivants on note une polyurie très marquée sans glycosurie ni albuminurie. Dans un seul cas il y a eu hématurie.

Des expériences analogues ont été faites sur le chien et par la même voie avec des doses identiques de bromocaproylurée, de bromopélargonylurée et de bromolaurylurée; dans aucun cas et à aucun moment on n'a constaté le moindre trouble de la locomotion et encore moins de la somnolence.

Je puis donc conclure que ces diverses substances ne possèdent aucune propriété hypnotique.

§ 2. — Coefficient de partage.

La bromocaproylurée a été dissoute dans l'eau distillée par agitation prolongée à la température de 30° : puis la solution a été maintenue plusieurs jours dans une pièce à température constante de 15°. 10 cent. cubes de cette solution ont été évaporés à sec dans le vide (poids résiduel = 0,0033); en même temps on a prélevé 30 cent. cubes de la même solution et on a agité avec 30 cent. cubes d'huile d'olives; on a centrifugé et prélevé au moyen d'une pipette 20 cent. cubes du liquide clair inférieur; celui-ci a été desséché dans le vide, le poids du résidu est 0,006, soit pour 10 cent. cubes 0,003; ainsi l'huile n'a dissous que 0,0003 de bromocaproylurée; le coefficient de partage est donc de :

$$0,0003/0,0033 = 0,0003 \text{ ou } 0,0003/0,003, \text{ soit } 0,1.$$

§ 3. — Élimination urinaire.

Le brome a été dosé par la méthode colorimétrique de DENIGÈS et CHELLE (1); la destruction de la matière orga-

(1) DENIGÈS et CHELLE. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXLV (1912), p. 1010.

nique a été effectuée avec MgO en suivant les indications de LABAT (1). On trouvera dans la note de MM. CARNOT et COIRRE (2) les avantages que présente cette méthode sur les procédés employés jusqu'ici par les différents auteurs : appréciation colorimétrique de Br déplacé par Cl.

EXPÉRIENCE I. — *Bromocaproylurée*. (Chien mâle 6 kg. 500.) A 13 h. 20 reçoit par la sonde œsophagienne 0 gr. 50 par kilogramme, soit en tout 3 gr. 25 de bromocaproylurée en émulsion aqueuse. Aucun trouble. Prélèvement de sang à 15 h. 20 et à 17 h. 30. Vomissement glaireux à 13 h. 20 (volume 110 cent. cubes). A 18 h. 30 l'animal est remis dans sa cage et on recueille les urines chaque jour.

La température rectale s'est maintenue à 39°4 pendant toute l'expérience.

URINES	VOLUME	BROME en mgr.		BROMOCAPROYLURÉE en mgr.
		par litre	dans la quantité prélevée	dans la quantité prélevée
Du 1 ^{er} au 2 ^e jour.	500 c.c.	72	36	108
Du 2 ^e au 3 ^e —	500 c.c.	48	24	72
Du 3 ^e au 4 ^e —	830 c.c.	64	53	159
Du 4 ^e au 5 ^e —	680 c.c.	50	34	92
Du 5 ^e au 6 ^e —	780 c.c.	40	31,2	93,6
Du 6 ^e au 7 ^e —	600 c.c.	28	16,8	50,4
Du 7 ^e au 8 ^e —	520 c.c.	24	12,5	37,5

Le vomissement contenait au total 160 milligrammes de Br correspondant à 480 milligrammes de bromocaproylurée.

Le sang prélevé à 15 h. 20 renfermait par litre 64 milligrammes de brome et celui à 17 h. 30, 104 milligrammes

(1) LABAT. *Thèse Doctorat médecine*, 1912, Bordeaux.

(2) CARNOT et COIRRE. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXVI (1914), p. 641-643; t. LXXVII (1914), p. 197-200.

de brome, soit respectivement 192 et 312 milligrammes de bromocaproylurée par litre. La quantité totale de brome éliminée par les urines correspond à 0 gr. 61 de bromocaproylurée, c'est-à-dire au cinquième environ de la quantité ingérée.

EXPÉRIENCE II. — *Bromocœnanthylurée*. (Chien 6 kilogrammes.) A 14 heures reçoit par la sonde œsophagienne 0 gr. 15 par kilogramme, soit au total 0 gr. 90 de bromocœnanthylurée en émulsion aqueuse. Aucune action hypnotique. Le sang prélevé après soixante-quinze minutes contenait 38 mgr. de Br par litre (soit 144 mgr. 6 de bromocœnanthylurée); après 2 h. 30 on a trouvé par litre seulement 25 milligrammes de Br (soit 75 milligrammes de substance).

URINES PRÉLEVÉES	VOLUME	BROME en mgr.		BROMOCÆNANTHYLURÉE en mgr.
		par litre	dans la quantité prélevée	dans la quantité prélevée
Du 1 ^{er} au 2 ^e jour.	400 c.c.	10	4	12
Du 2 ^e au 3 ^e jour.	700 c.c.	24	16,8	50,4
Du 3 ^e au 4 ^e jour.	250 c.c.	4	1	3
Du 4 ^e au 11 ^e jour.	4.500 c.c.	8	36	108
Du 11 ^e au 12 ^e jour.	485 c.c.	» Présence Br. positive.		»

Ainsi l'élimination de Br se prolonge pendant plus de douze jours après l'ingestion. De plus, la quantité ainsi éliminée par la voie urinaire ne représente que le cinquième environ du brome ingéré.

EXPÉRIENCE III. — *Bromocœnanthylurée*. (Chien 8 kilogrammes.) A 13 h. 30 reçoit par la sonde œsophagienne 0 gr. 50 par kilogramme, soit 4 grammes de bromocœnanthylurée émulsionnée dans de l'eau et du lait. Aucun

trouble immédiat ou tardif. Vomissement à 14 h. 15.
Aucun effet hypnotique.

URINES PRÉLEVÉES	VOLUME	BROME en mgr.	BROMOENANTHYLURÉE en mgr.	
		par litre	dans la quantité prélevée	dans la quantité prélevée
Du 1 ^{er} au 2 ^e jour.	625 c.c.	12	7,6	22,80
Du 2 ^e au 3 ^e —	750 c.c.	38,4	28,8	86,40
Du 3 ^e au 6 ^e —	2.000 c.c.	16	32	96
Du 6 ^e au 9 ^e —	2.100 c.c.	8	16,8	50,40
Du 9 ^e au 12 ^e —	1.850 c.c.	9	13,65	49,95
Du 12 ^e au 15 ^e —	1.675 c.c.	2	2,35	7,05
Du 16 ^e jour . . .	575 c.c.	Présence de Br.	»	»

Comme dans l'expérience précédente, l'élimination de Br se prolonge longtemps après l'ingestion. Quant au taux de cette élimination urinaire, il atteint à peine le dixième de la quantité ingérée; il est fort probable que cette quantité n'a pas été totalement résorbée. Dans une expérience ultérieure où l'animal avait présenté de la diarrhée, le liquide diarrhéique contenait de notables quantités de Br (3 mgr. 7 %).

§ 4. — Répartition du brome dans l'organisme du chien.

Dans les diverses expériences que j'ai entreprises j'ai surtout examiné la répartition du brome dans le sang et dans le cerveau.

Sang. — Les prélèvements de sang ont été faits le plus souvent soit par la veine saphène chez les gros animaux (8 à 10 kilogrammes), soit par la veine fémorale pour les petits animaux. La veine qui doit être ponctionnée est mise à nu et on fait le prélèvement en introduisant dans celle-ci l'aiguille d'une seringue de 3 cent. cubes. Après le retrait de l'aiguille, l'orifice ne tarde pas à s'obturer de lui-même (caillot ou rétraction) et l'on peut

recommencer plusieurs fois de suite la ponction au même endroit. On mesure un volume déterminé du sang prélevé et on le dilue convenablement en vue des dosages ultérieurs du brome. Ceux-ci sont effectués comme pour l'urine par la méthode DENIGÈS CHELLE, après destruction à la magnésie.

Dans chaque expérience, on a eu soin de prélever un échantillon de sang avant l'ingestion du produit bromé. Dans un cas seulement on a trouvé du brome, d'ailleurs en très petite quantité (1 milligramme par litre).

EXPÉRIENCE IV. — *Bromocaprolylée*. (Chien 6 kilogrammes.) A 14 h. 40 ingestion par la sonde œsophagienne de 40 centigrammes par kilogramme, soit 2 gr. 40 de bromocaprolylée émulsionnée dans 200 cent. cubes d'eau additionnée de gomme et de sucre.

A aucun moment, l'animal ne présente de trouble quelconque, sauf un vomissement à 16 h. 20 (pas de salivation). Les prélèvements de 2 cent. cubes de sang ont lieu par la veine fémorale toutes les trente minutes; le dernier a lieu à 17 h. 40; l'animal est alors intoxiqué par l'oxyde de carbone et on prélève immédiatement son cerveau (poids 59 gr.). Pendant toute l'expérience, la température rectale s'est maintenue aux environs de la normale 39°,4-39°,2. L'intoxication par CO s'est manifestée par une convulsion tonique finale suivie d'un relâchement des sphincters.

HEURE DES PRÉLÈVEMENTS après l'ingestion		BROME en mgr. par litre de sang	BROMOCAPROLYLÉE en mgr. par litre de sang
Après 15 minutes.	.	55	165
Après 60	— . .	70	210
Après 90	— . .	90	270
Après 120	— . .	140	420
Après 150	— . .	140	420
Après 180	— . .	145	435

Ainsi la quantité de brome contenue dans le sang va en croissant jusqu'à la troisième heure après l'injection. Il ne m'a pas été donné, faute de substance, de renouveler cette expérience en la prolongeant; je ne puis donc pas dire si le taux du brome du sang continue ou non d'augmenter.

Je rappellerai que, dans mes expériences antérieures, j'avais trouvé dans un sang prélevé quatre heures après l'ingestion, jusqu'à 104 milligrammes de brome par litre, ce qui correspond à 312 milligrammes environ de bromocaprolylée.

Ces chiffres montrent que le passage de ce bromo-uréide dans le sang est très lent. Nous verrons plus loin les conclusions qu'il y a lieu de tirer de ces expériences, en comparaison avec ce que nous avons observé avec son isomère ramifié l'adaline et aussi avec son homologue linéaire la bromocœnanthylurée.

Cerveau. — Le cerveau a été partagé en deux parties égales, l'une a été broyée et on a effectué le dosage sur une portion aliquote de la bouillie; l'autre partie a été mélangée intimement avec son poids de sulfate de soude sec, on a desséché le tout et obtenu ainsi une poudre facile à conserver et permettant d'effectuer ultérieurement le contrôle du dosage et au besoin, quoique je n'aie pas eu le loisir de le faire, une séparation du brome minéral et organique.

Le dosage du brome total dans le cerveau prélevé au cours de l'expérience IV, c'est-à-dire après injection de 40 centigrammes de bromocaprolylée par kilogramme d'animal, m'a fourni les chiffres suivants (moyenne de plusieurs dosages) : 3 milligr. 2 p. 100 de brome, soit 9 milligr. 6 de bromocaprolylée.

CHAPITRE III

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE LA DIÉTHYLBROMOACÉTYLURÉE (ADALINE)

§ 1. — Action physiologique.

De nombreux auteurs dont j'ai résumé plus haut les travaux (page 24) ont déjà étudié les effets physiologiques de l'adaliné (IMPENS, AIRILA, etc.). D'une façon générale, mes expériences qui ont été faites exclusivement sur le chien confirment les résultats publiés par ces auteurs. Toutefois j'ai constaté que par la voie œsophagienne, les doses de 0 gr. 25 par kilogramme sont le plus souvent insuffisantes pour produire un véritable sommeil; on observe bien assez rapidement la titubation et l'incoordination motrice qui, chez les animaux, sont si caractéristiques du début de l'hypnose, on peut même constater plus tard un peu de somnolence, mais il n'y a pas de véritable sommeil; j'ai observé au contraire, dans la plupart des cas, une assez grande agitation avec dyspnée, agitation qui s'exagère soit lorsqu'on introduit l'animal dans sa cage, soit lorsqu'on le place sur la table d'expérience.

C'est seulement avec les doses de 35 à 40 centigrammes par kilogramme que l'on peut observer, une heure environ après l'ingestion, un sommeil qui persiste plusieurs heures, mais qui n'est jamais très profond, car

l'animal se réveille souvent plusieurs fois. Comme es auteurs qui m'ont précédé, j'ai observé, du moins à la période de sommeil, la chute de la température rectale, le ralentissement respiratoire et la diminution de l'excitabilité réflexe (dans certains cas même, disparition des réflexes). J'ai pu noter certains symptômes qui n'avaient pas encore été signalés, notamment : la salivation constante avec présence de quantités notables de Br dans la salive (celle-ci très épaisse), et une grande agitation qui ne s'apaise que lorsque survient le sommeil; le vomissement que j'ai constaté fréquemment avec la bromocaproylurée ne s'est produit qu'une seule fois avec l'adaline.

§ 2. — Coefficient de partage.

Le coefficient de partage de l'adaline entre l'huile et l'eau ne paraît pas encore avoir été déterminé expérimentalement. AIRILA (*loc. cit.*), se basant d'une part sur la solubilité de l'adaline dans l'eau (0,078 p. 100 à 20-21° et 0,15 p. 100 à 37-38°), d'autre part sur la solubilité dans l'huile (1.372 p. 100 à 20-21° et 2,39 p. 100 à 37-38°), calcule ce coefficient en faisant le rapport des deux solubilités huile et eau, et il obtient les chiffres élevés suivants : 17,5 à 20-21° et 15,9 à 37-38°. Or ces chiffres n'expriment qu'un rapport des solubilités et non un coefficient de partage. J'ai exposé à propos de la bromocaproylurée comment on avait convenu arbitrairement d'évaluer ce coefficient : rapport de la quantité de substance dissoute par l'huile d'olive (après agitation de celle-ci avec un volume égal d'une solution aqueuse de cette substance) et de la quantité restant dans l'eau après cette agitation.

Voici d'ailleurs, à cet égard, l'exemple donné par

OVERTON dans son opuscule [page 62] (1). La concentration de l'hypnotique dans l'eau étant de 20 p. 1.000, elle n'est plus que de 2 p. 1.000 après agitation avec un égal volume d'huile; dans celle-ci la concentration est donc de 18 p. 1.000; le coefficient est donc égal à $18/2 = 9$.

J'ai opéré de la même façon pour l'adaline. 30 cent. cubes de solution aqueuse, à la concentration de 0,89 p. 1.000, sont agités avec 30 cent. cubes d'huile d'olives; après quoi la concentration dans l'eau n'est plus que 0,40 p. 1.000, la concentration dans l'huile est donc de 0,49 p. 1.000; le coefficient de partage a donc pour valeur $0,49/0,40 = 1,22$.

§ 3. — Élimination urinaire.

L'étude de l'élimination urinaire de l'adaline a fait l'objet de nombreux travaux dont quelques-uns seulement ont pu être mentionnés plus haut.

BEYERHANS constate que, chez l'homme, l'élimination de Bra lieu le plus souvent après soixante-dix-huit heures, quelquefois après vingt-quatre heures; HOPPE et SEEGER admettent également une élimination lente se produisant, non seulement le jour de l'absorption, mais surtout les jours suivants. Pour GLOMBITZA, l'élimination serait plus rapide. Mes expériences montrent que, chez le chien, l'élimination du brome commence dès le jour de l'ingestion et qu'elle se poursuit très tardivement, quelquefois jusqu'au vingtième jour. Voici une expérience où les dosages ont été poursuivis jusqu'au dix-huitième jour.

EXPÉRIENCE V. — *Diéthylbromoacétylurée (adaline)*, chien 6 kilogrammes. A 14 heures reçoit par la sonde

(1) E. OVERTON. *Studien über die Narcose*, G. FISCHER, Iena, 1904.

œsophagienne 0 gr. 25 par kilogramme, soit en tout 1 gr. 50 d'adaline émulsionnée avec gomme et eau. Vers 14 h. 40, très légère incoordination des membres antérieurs; plus tard titubation; agitation; l'animal tourne incessamment autour du pied de table auquel il est attaché; somnolence mais pas de sommeil, jusqu'à la fin de l'expérience (18 h. 30); le lendemain l'animal est réveillé et normal. L'observation a été prolongée dix-huit jours; on a noté une polyurie intense et durable.

URINES	VOLUME	BROME en mgr.		ADALINE en mgr.
		par litre	dans la quantité recueillie	dans la quantité recueillie
Du 1 ^{er} au 4 ^e jour.	1.460 c.c.	136	198	594
Du 4 ^e au 6 ^e jour.	1.300 c.c.	60	78	234
Du 6 ^e au 7 ^e jour.	1.720 c.c.	40	68,8	206,4
Du 8 ^e au 10 ^e jour.	1.400 c.c.	25	35	105
Du 10 ^e au 13 ^e jour.	2.050 c.c.	20	41	123
Du 13 ^e au 18 ^e jour.	3.450 c.c.	12	41,4	124,2
Du 18 ^e au 19 ^e jour.	»	Présence de Br. . .		»

Dans cette expérience l'élimination urinaire du brome a atteint au total 462 milligrammes correspondant à environ 1 gr. 40 d'adaline, c'est-à-dire presque toute la quantité de produit ingéré. Ici encore nous retrouvons la même lenteur d'élimination que pour les bromo-uréides linéaires, mais la proportion ainsi éliminée est beaucoup plus grande.

§ 4. — Répartition du brome dans l'organisme du chien.

Comme avec la bromocaproylurée, j'ai surtout examiné la répartition de Br dans le sang et dans le cerveau; ce sont en effet les deux éléments importants du problème, puisque la teneur dans le sang indique le taux de la résorption tandis que la teneur dans le cerveau est le témoin de l'affinité de cet organe pour la substance.

Sang. — Les manipulations ont été conduites comme pour la bromocaproylurée. L'expérience suivante donne les quantités de Br contenues dans le sang prélevé 15 minutes après l'ingestion, puis toutes les 30 minutes.

EXPÉRIENCE VI. — *Diéthylbromacétylurée* (adaline), chien 6 kilogr. 500. A 14 h. 30 reçoit par la sonde œsophagienne 0 gr. 35 par kilogramme, soit au total 2 gr. 25 d'adaline en émulsion aqueuse. Déjà 5 à 10 minutes après l'ingestion apparaissent les premiers signes de maladresse dans les pattes antérieures; puis on note la titubation et de l'agitation; le sommeil survient seulement vers 15 h. 30. Salivation abondante (présence de Br dans la salive). La température rectale, initialement de 39°2, a passé à 37°5 vers 16 h. 30 et à 37° vers 17 h. 20.

A 17 h. 30 l'animal est sacrifié par piqure du bulbe. On a prélevé alors le cerveau (poids 65 grammes).

Le tableau ci-dessous donne la teneur du sang en brome :

HEURE DES PRÉLÈVEMENTS après l'ingestion.	BROME en mgr. par litre de sang	ADALINE en mgr. par litre de sang
Après 30 minutes. .	30	90
Après 60 — . .	70	210
Après 90 — . .	100	300
Après 120 — . .	100	300
Après 150 — . .	140	420

Ainsi la quantité de brome dans le sang paraît atteindre son maximum deux heures après l'ingestion, et cette quantité semble se maintenir fixe pendant un certain temps. Sans doute ce brome est en partie à l'état minéral, mais on peut admettre, d'après les nombreuses expériences des divers auteurs, que le brome organique y est prépondérant.

Cerveau. — J'ai opéré comme pour la bromocaproylurée. Outre l'expérience précédente, je décrirai ici une septième expérience dans laquelle le brome dans le sang n'avait pas pu être dosé par suite d'un accident.

EXPÉRIENCE VII. — *Diéthylbromacétylurée (adaline)*, chien, 8 kilogrammes. A 14 h. 50, par la voie œsophagienne, 0 gr. 40 d'adaline par kilogramme, soit au total 3 gr. 20 en émulsion aqueuse. A 15 heures on note déjà de la titubation (temp. rect. $39^{\circ}4$), puis peu après de l'agitation. A 15 h. 30 sommeil; à 16 heures tempér. $37^{\circ}8$; à 16 h. 45 et 17 h. 20 temp. station. $37^{\circ}4$. A 17 h. 30 l'animal a été sacrifié : intoxication par CO (il n'y a pas eu d'émission d'urine), on a prélevé le cerveau (65 grammes) et le contenu de la vessie (40 cent. cubes). L'urine ainsi prélevée à la troisième heure contenait du brome (10 milligr. 25 $\%$, soit 34 milligr. 5 d'adaline $\%$).

La teneur du cerveau en brome est de 4 milligr. 8 $\%$, ce qui correspond à 14 milligr. 4 d'adaline.

Dans l'expérience VI, dans laquelle la proportion d'adaline ingérée était plus faible, on avait trouvé, après trois heures, 3 milligr. 9 de Br $\%$, soit 11 milligr. 7 d'adaline, mais de toute façon cette teneur reste supérieure à celle trouvée dans le cas de la bromocaproylurée, où, pour la dose ingérée de 40 centigrammes par kilogramme, on n'a trouvé que 9 milligr. 6 de bromouréide $\%$.

CHAPITRE IV

CONSIDÉRATIONS SUR LES RÉSULTATS COMPARATIFS DE L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE LA BROMOCAPROY- LURÉE ET DE LA DIÉTHYLBROMO-ACÉTYLURÉE (ADALINE).

§ 1. — Action hypnotique.

Nous avons vu que chez le chien et par la voie gastrique, l'adaliné produit aux doses supérieures à 30 centigrammes [par kilogramme une hypnose sinon profonde du moins très caractéristique, qui se manifeste près d'une heure environ après l'ingestion; de plus, dès les premières minutes qui suivent celle-ci, on observe des phénomènes de titubation qui témoignent de l'action que, dès le début de sa résorption, l'adaliné exerce sur l'encéphale.

Rien de tel ne se produit avec la bromocaproylurée et ses homologues. Ni pendant l'heure qui suit l'ingestion ni pendant les heures suivantes, on n'observe aucune ébauche de troubles de la locomotion (titubation, maladresse, parésie); même au moment où la teneur du sang en brome correspond à celle du sang de l'animal « adaliné », c'est-à-dire vers la deuxième ou troisième heure on ne constate aucun des phénomènes essentiels de l'hypnose (sommolence ou autres), ni aucun de ses phénomènes secondaires (chute de température, ralentissement respiratoire, diminution de la sensibilité).

Ainsi, la bromocaproylurée ne possède aucune des propriétés hypnotiques qui caractérisent son isomère

la diéthylbromo-acétylurée (adaline). Ses homologues linéaires sont de même parfaitement inefficaces.

§ 2. — Élimination urinaire.

L'élimination urinaire des deux bromo-uréides isomères en C⁷ est tout à fait comparable; dans les deux cas, l'élimination du brome commence le jour même de l'ingestion et elle se prolonge plusieurs jours. Cette élimination n'est donc nullement en rapport avec l'action hypnotique. La seule différence réside en ce que, avec la caproylurée, on ne retrouve dans l'urine qu'une partie du brome introduit, ce qui tient probablement à la faible solubilité de cette substance, celle-ci restant dans le tractus intestinal et s'éliminant en partie par les fèces.

§ 3. — Répartition dans le sang et le cerveau.

La pénétration dans le sang des deux bromo-uréides en C⁷ ne présente de différence sensible qu'en fonction du temps, l'adaline étant plus vite résorbée que la bromocaproylurée; aussi, tandis que cette dernière n'atteint sa concentration maximum que vers la troisième heure, l'adaline l'atteint dès la deuxième heure. Mais, à cette question de temps près, on peut dire que, dans les deux cas, la résorption se fait à peu près aussi parfaitement, réserve faite pour les quantités de brome minéral, qui peuvent se trouver dans le sang, dans chacun des cas, et que nous n'avons pas pu doser.

Si donc l'activité hypnotique des deux substances était identique, la différence dans leur vitesse de résorption ne pourrait que conditionner une différence dans la rapidité de production des effets hypnotiques. Nous savons qu'il n'en est rien. Même tardivement, la bromocaproy-

lurée n'est pas hypnotique ; cette particularité doit tenir à une moindre affinité pour la substance cérébrale. C'est en effet ce qui ressort des expériences ci-dessus, la fixation de l'adaliné dans le cerveau pouvant atteindre le taux de 12 à 15 milligrammes p. 100, tandis que dans des conditions analogues la fixation de la bromocaproylurée ne dépasse pas 9 milligrammes p. 100.

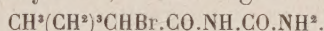
Cette constatation concorde avec les constantes physiques de nos deux isomères dont nous avons vu que l'un, l'adaline, possède un coefficient de partage huile/eau, 10 fois supérieur à celui de son isomère.

CONCLUSIONS

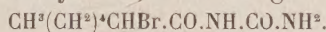
Partie chimique.

J'ai préparé quelques nouveaux uréides d'acides gras linéaires α -bromés, ce sont :

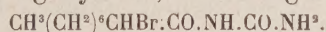
L' α -bromocaproylurée, F. 134 degrés.



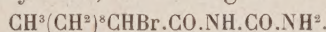
L' α -bromocœnanthylurée, F. 136 degrés.



L' α -bromopélargonylurée, F. 177 degrés.



L' α -bromolaurylurée, F. 181 degrés.



Ces composés ont été obtenus par la méthode classique consistant à faire agir sur l'urée les chlorures ou bromures d'acides gras α -bromés.

Partie pharmacodynamique.

1. Les bromo-acidylurées énumérées ci-dessus ne possèdent aucune des propriétés hypnotiques qui caractérisent les uréides des acides ramifiés α -bromés, notamment la bromoisovalérylurée et la diéthylbromacétylurée.

Au point de vue pharmacodynamique, on ne saurait donc envisager la fonction uréide d'acide gras α -bromé, qui constitue le groupement chimique commun de toutes ces substances, comme un véritable groupement fonctionnel hypnotique.

On pourrait toutefois admettre que cette qualité hypnotique est bien une propriété fonctionnelle, mais qu'elle ne peut se manifester que lorsque sont réalisées certaines

conditions de solubilité qui dépendent surtout de la structure de la chaîne carbonée, et qui ont pour effet de permettre à la substance envisagée de parvenir facilement et en quantité suffisante jusqu'à l'élément cellulaire sensible : la cellule nerveuse centrale.

2. L'étude comparative de la bromocaproylurée et de la diéthylbromo-acétylurée montre que l'activité hypnotique de cette dernière est, avant tout, fonction de la solubilité dans les constituants cellulaires de l'organisme, notamment dans l'eau et dans les lipoides. La faible solubilité dans l'eau de la bromocaproylurée explique la lenteur de son absorption et sa proportion relativement minime dans le sang.

De plus, le coefficient de partage de la bromocaproylurée entre l'huile et l'eau (0,10) est environ 12 fois plus faible que celui de son isomère ramifié (1,22); cet écart considérable est en rapport avec la quantité moindre de Br trouvée dans le cerveau après ingestion de bromocaproylurée; il permet de comprendre pourquoi cette substance est dénuée de propriétés hypnotiques.

3. L'élimination du Br des α -bromo-acidylurées a surtout lieu par la voie urinaire; elle est lente et persiste pendant plus de quinze jours après l'ingestion d'une dose unique. Cette lenteur de l'excrétion rappelle celle qu'on observe après l'ingestion de bromures alcalins et il est vraisemblable qu'il s'agit ici également de bromures alcalins provenant de la décomposition des bromo-uréides dans l'organisme.

Vu bon à imprimer :

Le Président de la thèse :

A. BÉHAL.

Vu :

Le Directeur de l'Ecole :

H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris :

L. LIARD.

